



**UNIVERSIDAD DEL AZUAY
DEPARTAMENTO DE POSGRADOS
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA.**

**“Prevalencia y Factores de Riesgo asociados a Retinopatía
en Neonatos menores de 34 semanas de Gestación del
Servicio de Neonatología del Hospital José Carrasco Arteaga,
entre 2013 - 2017”**

**Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Especialista
en Pediatría**

Autora: Md. Andrea Paola Pineda Monge

Directora: Dra. Karina Merchán Astudillo

Cuenca – Ecuador

2018

Dedicatoria

Con mucho amor este trabajo está dedicado a Dios y a mis padres, Ángel y Luisa, a quienes les debo todo.

Pero de manera especial a ti madre mía, una mujer que me llena de orgullo, te quiero tanto y no habrá manera de devolvarte todo lo que me has brindado, este es un logro más, que sin duda, ha sido gracias a ti, eres mi principal motivación.

Y a toda mi familia que es el mejor regalo que Dios me ha dado.

Agradecimientos

Un agradecimiento de corazón a la Dra. Karina Merchán por su compromiso en esta investigación, a nuestros tutores por su interés en nuestro desarrollo tanto personal como profesional.

A mis compañeras de Posgrado, por su sincera amistad y apoyo durante esta etapa de formación.

Y Gracias a las personas, que de distinta manera, han sido parte importante de este camino brindándome su cariño y ayuda en cada situación, de manera muy especial, te agradezco Ricardo, Mónica, Andrés, Dianita, Alex, los llevó en mi corazón.

Resumen

La retinopatía es la principal causa de ceguera en prematuros, la incidencia y gravedad aumentan con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer y con los días de oxigenoterapia. El objetivo fue describir la prevalencia y factores de riesgo asociados a Retinopatía del prematuro. Se revisó retrospectivamente las historias clínicas de prematuros ≤ 34 SG, con retinopatía que ingresaron a Neonatología. Se analizaron 68 casos, la prevalencia fue 8.2 %, la edad gestacional promedio fue 30.1 SG, el peso promedio al nacer fue 1194 gr. El 100% de pacientes presentaron dificultad respiratoria, los días de Oxigenoterapia se relacionaron directamente con retinopatía. Conclusión: La prevalencia de Retinopatía es similar a la reportada en otros estudios, el bajo peso al nacer y menor edad gestacional tiene una relación inversa con la gravedad de la enfermedad, los días de oxigenoterapia constituyen un factor de riesgo importante.

PALABRAS CLAVES: Retinopatía, Bajo peso al Nacer, Menor edad gestacional, Oxigenoterapia.

Abstract

Retinopathy is the main cause of blindness in preterm infants. The incidence and severity increase when the gestational age, birth weight and days of oxygen therapy decrease. The objective was to describe the prevalence and risk factors associated with Retinopathy in preterm infants. Clinical records of preterm infants under 34 weeks of gestation (WG) with retinopathy admitted to Neonatology were reviewed retrospectively. 68 cases were analyzed. The prevalence was 8.2%, the average gestational age was 30.1 WG and the average birth weight was 1194 gr. 100% of patients presented respiratory distress. The days of oxygen therapy were directly related to retinopathy. Conclusion: The prevalence of Retinopathy was similar to what was reported in other studies. Low birth weight and low gestational age had an inverse relationship with the severity of the disease. The days of oxygen therapy were an important risk factor.

KEYWORDS: Retinopathy, low birth weight, low gestational age, oxygen therapy.




Translated by
Ing. Paul Arpi

Índice del contenido

Dedicatoria.....	2
Agradecimiento.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Índice de contenidos.....	6
Índice de tablas y anexos.....	7
1. Introducción.....	8
2. Capítulo 1: Materiales y Métodos	9
Universo.....	9
Tipo de Estudio.....	9
Grupo de Estudio.....	9
Criterios de Inclusión.....	9
Trabajo de Campo.....	9
3. Capítulo 2: Resultados.....	10
1. Aspectos Generales.....	10
2. Retinopatía del Prematuro.....	11
2.1 Clasificación de la Retinopatía del Prematuro.....	11
2.2 Enfermedad Plus.....	12
2.3 Retinopatía, Edad Gestacional y Peso de Recién Nacidos Prematuro.....	12
3. Factores de Riesgo.....	13
3.1 Restricción del Crecimiento Intrauterino.....	13
3.2 Dificultad Respiratoria.....	13
3.3 Comorbilidades.....	13
3.4 Uso de Oxígeno.....	14
3.4.1 Dispositivos, Promedio de días de Oxigenoterapia y retinopatía.....	14
3.4.2. Promedio de Días de Oxigenoterapia y Retinopatía.....	15
3.5 Uso de Surfactante.....	16
3.6 Transfusiones Sanguíneas.....	16
3.7 Patología Materna.....	16
4. Capítulo 3: Discusión.....	17
5. Capítulo 4: Conclusiones.....	22
6. Referencias Bibliográficas.....	24

Índice de tablas y Anexos

Gráfico 1. Clasificación de Retinopatía según la Zona, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	11
Gráfico 2. Clasificación de Retinopatía según Estadio, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	11
Tabla 1. Relación entre clasificación de Retinopatía por zona y Estadio y Promedio de edad gestacional y peso al Nacer, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	12
Tabla 2. Tasa y Frecuencia de Comorbilidades, Prematuros menores de 34 SG con Retinopatía, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	13
Tabla 3. Tabla 3. Promedio de Días de Uso de Oxígeno por Dispositivos, Prematuros menores de 34 SG con Retinopatía, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	14
Tabla 4. Tabla 4. Relación entre promedio de días de Oxigenoterapia por Dispositivos, por Zona y Estadio de Retinopatía, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	15
Tabla 5. Relación entre promedio del Número de días de Oxigenoterapia por Zona y Estadio de Retinopatía, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	15
Tabla 6. Tasa y Frecuencia de Patología Materna, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.....	16

Autora: Md. Andrea Paola Pineda Monge

Trabajo de Graduación

Directora: Dra. Karina Merchán.

Cuenca, 2018

1. INTRODUCCIÓN.

La retinopatía es una de las principales causas de ceguera en prematuros, caracterizada por la presencia de retina avascular con posterior neo vascularización retinal aberrante, desarrollándose en una primera fase de hiperoxia con vasoesación, seguida de una fase hipóxica- vasoproliferativa, desempeñando un papel importante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y el factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF 1) ¹. Causa discapacidad visual a largo plazo del 7 al 15%, la incidencia y gravedad aumentan con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer. ^{12,15, 19}

La disminución de la mortalidad de prematuros y factores como oxigenoterapia, sepsis, transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y comorbilidades como apnea, enterocolitis necrotizante, displasia pulmonar, hemorragia Intraventricular han llevado al aumento de la incidencia de patologías como la retinopatía del prematuro (ROP).¹⁰

No hay uniformidad de criterios para el tamizaje con oftalmoscopia indirecta y cuáles son los factores de riesgo para la presencia y severidad de la enfermedad, cada país que realiza pesquisa asume los que considera apropiados, los más importantes como se describe son los relacionados directamente con la prematuridad, menor peso al nacer y edad gestacional al nacimiento. ⁵⁰

Al ser el Hospital “José Carrasco Arteaga”, un centro de referencia, que brinda atención al neonato prematuro, es importante conocer datos epidemiológicos y factores de riesgo que influyen en la presencia de ROP, para seleccionar de manera adecuada a niños pre términos con o sin comorbilidad que requieren un diagnóstico oportuno según la clasificación internacional, y reciban un tratamiento adecuado, seguimiento estricto, para disminuir consecuencias que mejoren la calidad de vida.

El estudio tiene como objetivo general: Determinar la Prevalencia y Factores de Riesgo asociados a Retinopatía en Neonatos menores de 34 semanas de Gestación del Servicio de Neonatología del Hospital José Carrasco Arteaga, entre 2013 – 2017.

2. CAPÍTULO 1: MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se desarrolló en el Hospital “José Carrasco Arteaga”, que es un centro de tercer nivel de atención, que dispone del servicio de Neonatología.

Universo:

Son todas las historias clínicas de recién nacidos prematuros menores de 34 semanas que ingresaron al servicio de Neonatología.

Tipo de Estudio

Descriptivo, retrospectivo.

Grupo de estudio

Historias Clínicas de 68 Recién Nacidos Prematuros menores de 34 semanas de gestación, con Diagnóstico de Retinopatía, ingresados en el servicio de Neonatología del HJCA, entre 2013- 2017.

Criterios de Inclusión

Recién nacidos prematuros menores a 34 semanas de gestación con retinopatía ingresados en el servicio de Neonatología del HJCA, durante el tiempo de estudio.

Descripción del trabajo de campo.

- Se buscó la información en las historias clínicas del sistema AS400 del Hospital “José Carrasco Arteaga”
- Se registró la información de cada historia clínica en el formulario elaborado por la autora del trabajo.
- Con los datos obtenidos en el programa de Excel se realizó el análisis estadístico, utilizando medidas de frecuencia, porcentajes, tasas, medias.
- Se realizó en análisis de la información.
- Se elaboró el informe final.

3. CAPÍTULO 2: RESULTADOS

Los resultados se basan en la información de Historias clínicas de 68 Recién Nacidos Prematuros menores de 34 semanas que ingresaron a Neonatología, durante el periodo 2013-2017, con diagnóstico de Retinopatía del Prematuro (ROP).

La prevalencia anual de ROP varía del 7% en 2013, 8.4% en 2014, 9.09% en 2015, 8.02% en 2016, 8.5% en 2017.

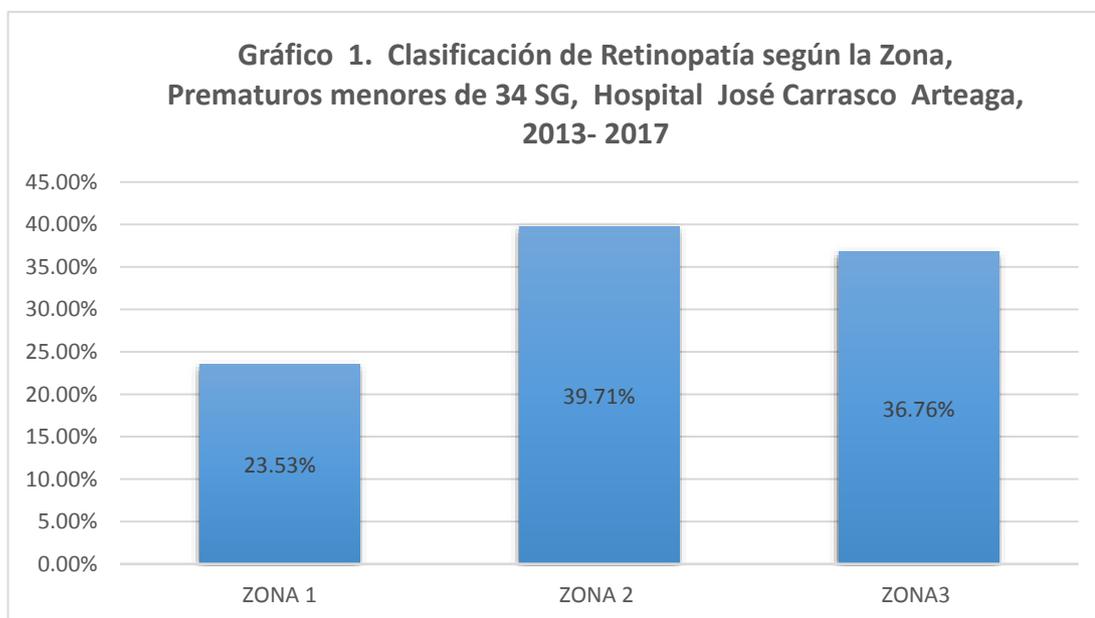
1. ASPECTOS GENERALES.

- La presencia de Retinopatía fue predominante en Recién Nacidos Prematuros Varones con 55.88%, y en mujeres representa el 44.12%.
- La edad gestacional promedio de recién nacidos que desarrollaron ROP fue de 30.1 SG. El rango predominante fue 28 – 31.6 SG con 60.29%. Los prematuros entre 32 – 33.6 SG representaron el 26.47%, los prematuros extremos (≤ 27 SG) 11.76%, y el 1.47% fueron prematuros de 34 SG.
- El promedio del peso al nacer de los prematuros que desarrolló Retinopatía fue de 1194 gramos.
- Recién Nacidos Prematuros con peso al nacimiento entre 1001- 1499 gr. representaron el 48.53% de pacientes con retinopatía, los menores de 1000 gr. el 30.88%, y los niños con un peso mayor a 1500 gramos fueron el grupo con un menor porcentaje de ROP (20.59%).
- Los Recién Nacidos Prematuros con Retinopatía, presentaron un valor dentro de la escala de APGAR calificado como Normal al primer minuto (97.06%) y al quinto minuto (72.06%). Un puntaje de APGAR Moderado lo presentaron el 2.94% al primer minuto y 27.94% al quinto minuto. Ninguno presentó un puntaje denominado como Grave.

2. RETINOPATÍA DEL PREMATURO.

2.1 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

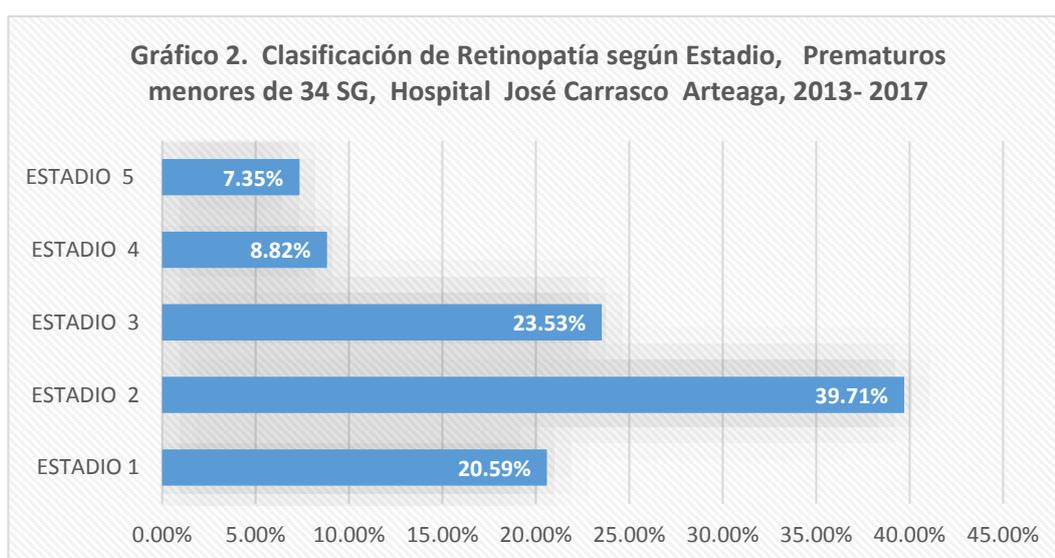
El 40% de recién nacidos presentaron retinopatía Zona 2, el 37% Zona 3, y el 23% Zona 1.



Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

La retinopatía en el Estadio 2 se presentó en el 40%, Estadio 3 el 23%, Estadio 1 el 21%, Estadio 4 el 9%, y el Estadio 5, el 7%.



Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

2.2 ENFERMEDAD PLUS

El 51.47% de prematuros presentó Enfermedad Plus durante la valoración oftalmológica, mientras que el 48.53% no la presentó.

2.3 RETINOPATIA, EDAD GESTACIONAL Y PESO DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS.

La presencia de retinopatía en zona 1 (peor pronóstico), mostró que la edad gestacional y peso promedios fueron los más bajos, 29.6 SG Y 1106.6 gr respectivamente, mientras que la presencia de retinopatía en zona 3 (mejor pronóstico) los promedios tanto de peso y edad gestacional fueron mayores.

El estadio 1 (mejor pronóstico) presentó como promedio una edad gestacional y peso de 29.3 SG, y 1188.2 gramos respectivamente, mientras que el estadio 5 (peor pronóstico) el promedio peso al nacer fue de 1180 gr. Con una edad gestacional promedio de 29.2, Por lo que en este grupo de estudio no hubo diferencia entre promedios de peso y edad gestacional para un estadio de mejor o peor pronóstico.

Tabla 1. Relación entre clasificación de Retinopatía por zona y Estadio y Promedio de edad gestacional y peso al Nacer, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.		
Zona	Edad Gestacional (SG)	Peso (GR)
1	29.6	1106.6
2	30	1195.3
3	30.3	1249.1
Estadio	Peso (Gr)	Edad Gestacional
1	1188.2	29.3
2	1285.7	30.3
3	1119.6	30.2
4	1058.3	29.2
5	1110.2	29.2

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

ENFERMEDAD PLUS.

Entre los recién nacidos que presentaron Enfermedad Plus, el promedio del peso al nacer fue de 1094 gramos y con una edad gestacional de 29.5 SG

Los niños que no presentaron enfermedad plus tuvieron un promedio de peso al nacer de 1299 gramos, con una edad gestación al de 31 SG.

3. FACTORES DE RIESGO

3.1 RESTRICCION DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

La restricción del crecimiento intrauterino estuvo presente en el 19.12% de los recién nacidos diagnosticados con ROP,

El promedio de índice Ponderal de los pacientes con Restricción del Crecimiento Intrauterino fue de 2.12

El 61.54% fueron RCIU asimétricos y el 38.4% Simétricos.

3.2 DIFICULTAD RESPIRATORIA.

EL 100% de los niños presentaron Dificultad Respiratoria después del nacimiento, por lo es el principal factor de riesgo para desarrollar retinopatía, con la consecuente utilización de oxígeno.

3.3 COMORBILIDADES.

La Sepsis se presenta en pacientes con retinopatía con una tasa de 51.75%, seguido de Displasia Broncopulmonar, Hemorragia Intraventricular, 23.68 y 16.67 % respectivamente, Enterocolitis Necrotizante presento una tasa de 7.89%.

COMORBILIDAD	N	TASAS %
SEPSIS	59	51.75
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	27	23.68
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	19	16.67
ENTERCOLITIS NECROTIZANTE	9.0	7.89
TOTAL	114	

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

3.4 USO DE OXIGENO.

El 100% de los pacientes utilizaron oxígeno complementario.

3.4.1 DISPOSITIVOS, PROMEDIO DE DÍAS DE OXIGENOTERAPIA Y RETINOPATÍA.

Los pacientes con retinopatía recibieron Oxígeno por Cánula Nasal en un promedio de 15.74 días, y oxígeno por flujo libre 9.83 días, considerados estos, sistemas de bajo flujo.

Por dispositivos de alto flujo, el promedio de días en Ventilación Mecánica fue de 9.48 días, en CPAP DE 9.89, y por cánula de Alto Flujo 9, coincidiendo el promedio de días.

TIPO DE DISPOSITIVO	PROMEDIO EN DIAS
OXIGENO POR FLUJO LIBRE	9.83
OXIGENO POR CANULA NASAL	15.74
OXIGENO POR CANULA DE ALTO FLUJO	9
C.P.A.P	9.89
VENTILACIÓN MECÁNICA	9.48

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

Relación entre promedio de días por Dispositivos de Oxigenoterapia por Zona y Estadio de Retinopatía

La zona 1 de retinopatía (peor pronóstico) presenta un promedio de días mayores de oxígeno por los distintos dispositivos de alto y bajo flujo, en relación a la zona a 3 (mejor pronóstico) en donde se observa un promedio días menor.

En el Estadio 1 (mejor pronóstico) el promedio de días de oxigenoterapia tanto por dispositivos de alto y bajo flujo, son mayores en relación a los que se presenta el estadio 5 (peor pronóstico).

Tabla 4. Relación entre promedio de días de Oxigenoterapia por Dispositivos, por Zona y Estadio de Retinopatía, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.

Zona	FLUJO LIBRE	CANULA NASAL	ALTO FLUJO	CPAP	V. M
1	30.11	25.19	13.00	12.87	11.57
2	12.58	11.67	7.33	9.85	7.33
3	5.21	14.08	7.83	8.00	10.00
Estadio	FLUJO LIBRE	CANULA NASAL	ALTO FLUJO	CPAP	V. M
1	9.00	26.64	13.00	12.38	12.08
2	8.29	11.89	7.33	10.07	7.89
3	20.93	10.44	8.50	8.73	11.38
4	21.25	26.50	10.00	7.80	8.50
5	8.50	10.00	3.00	8.00	4.40

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

3.4.2 PROMEDIO DE DÍAS DE OXIGENOTERAPIA Y RETINOPATÍA.

El promedio de días de oxigenoterapia es mayor en Zona 1 y va disminuyendo según avanza a Zona 3 de mejor pronóstico.

En el estadio 1 de retinopatía el promedio de días de oxigenoterapia es menor en relación al Estadio 5, los días promedio van aumentando según avanza el estadio.

Tabla 5. Relación entre promedio del Número de días de Oxigenoterapia por Zona y Estadio de Retinopatía, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.

Zona	PROMEDIO DE NÚMERO DE DÍAS
1	55.5
2	36.2
3	33.4
Estadio	PROMEDIO DE NÚMERO DE DÍAS
1	34.4
2	33.7
3	44.5
4	49
5	53.6

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

Los prematuros con Enfermedad Plus el promedio de días de exposición al Oxígeno fueron de 50 días, mientras que 28.6 días fueron el promedio de días de los que no la presentaron.

3.5 USO DE SURFACTANTE

El uso de surfactante estuvo presente en el 86.76 % de paciente con diagnóstico de ROP.

3.6 TRANSUFSIONES SANGUÍNEAS

Transfusiones sanguíneas se realizaron al 71% de recién nacidos prematuros con retinopatía.

3.7 PATOLOGIA MATERNA

Las madres de pacientes con retinopatía de prematuro presentaron patología materna al momento del nacimiento en el 91.18%.

Tabla 6. Tasa y Frecuencia de Patología Materna, Prematuros menores de 34 SG, Hospital José Carrasco Arteaga, 2013- 2017.		
PATOLOGÍA	N	TASA %
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANA	39	46.98%
PREECLAMPSIA	26	31.32%
PLACENTA PREVIA	15	18.07%
ECLAMPSIA	3	3.6%
TOTAL	83	

Elaborado por la autora.

Fuente: Historias clínicas – Servicio de Neonatología – HJCA

La patología materna más frecuente fue la ruptura de membranas con una tasa de 46.98%, seguida de la preeclampsia 31.32%.

4. CAPÍTULO 3: DISCUSIÓN

En el Hospital “José Carrasco Arteaga”, durante el 2013- 2017, en neonatos menores de 34 semanas de gestación, ingresados en el servicio de Neonatología con una muestra de 68 pacientes, se evidenció una prevalencia anual promedio de retinopatía de 8.2%, cifra similar a otros estudios realizados en el Ecuador, así tenemos que en el hospital “Carlos Andrade Marín” entre enero y septiembre del 2016 mostro una prevalencia de 7.2%,⁽³⁹⁾ y el 6.7% en el Hospital San Francisco de Quito, entre octubre 2014- 2016.⁽³²⁾

En otros países sudamericanos, en el trabajo de Caballero Abdala Carlos, Barranquilla-Colombia, 2008- 2014, presenta una prevalencia de 7.7%,⁽⁴⁹⁾ en Perú en una revisión enero 2014- abril 2016 con 39.2%.⁽⁴⁴⁾

En México en un trabajo realizado en un Hospital de Segundo Nivel entre 2012- 2014 mostro una prevalencia de 45.5%.⁽⁴¹⁾ En Yucatán entre el 2005- 2014 con el 20.2%.⁽³⁸⁾

En Canadá, en un estudio de la Red Neonatal Canadiense entre 2003- 2010 mostró una prevalencia de 12.7%,⁽²⁵⁾ en países asiáticos como China entre el 2010- 2016 se presentó el 17.03%.⁽²⁷⁾

En general a nivel latinoamericano se ha reportado una prevalencia de ROP del 6.6-82%,⁽³³⁾ por lo que la prevalencia de este estudio se encuentra dentro de este rango.

Esta diferencia de prevalencia con el resto de países, se puede atribuir al nivel de atención neonatal de los centros en los cuales se realizó los estudios, además de la población y el tamaño de la muestra, la variación en la mortalidad infantil también podría explicar estas diferencias.

La retinopatía fue más frecuente en varones 55.88%, aunque no está demostrado claramente que ser varón sea un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, observamos en otros estudios realizados en países como México, Colombia, Cuba, Perú, Canadá un mayor porcentaje de ROP en el sexo masculino, así en un trabajo realizado en Cuba entre el 2004- 2015, los varones representaron el 54.5%,⁽²⁴⁾ en revisiones realizadas en México el 57.8%,⁽⁴¹⁾ aunque en dos estudios realizados en China se evidenció un predominio femenino con retinopatía,⁽²⁷⁾ sin embargo se podría plantear en varones una susceptibilidad para ROP, sin explicar con base científica la causa.

La menor edad gestacional y el bajo peso al nacer se han identificado sistemáticamente como factores de riesgo importantes para el desarrollo de ROP, en el hospital “José Carrasco Arteaga” donde se desarrolló el estudio, obtuvimos que la edad gestacional promedio de los prematuros con retinopatía fue de 30.1 semanas de gestación, con un mayor porcentaje entre 28 -31.6 SG, y con un peso al nacer promedio de 1194 gramos, entre 1001-1499 gramos, que coincide que datos obtenidos en el estudio de Valentón Medina Elizabeth y cols. en México, entre el 2012- 2014, en donde la edad gestacional promedio fue de 29.9 ± 2.5 SG con mayor frecuencia (47.2%) en los recién nacidos entre 29 y 32 SG, con relación al peso

al nacimiento, el promedio fue $1,119 \pm 294.3$ gr con predominio de recién nacidos de entre 1,001 y 1,500 gramos. ⁽⁴¹⁾

Existe diferencia con resultados de otros países, por ejemplo en Colombia en el trabajo de Caballero Carlos y cols. Entre el 2008- 2014, la presencia de ROP fue mayor en pacientes entre 27- 28 SG, y con un peso al nacer entre 751 – 1000 gramos,⁽⁴⁹⁾ que son rangos menores a los encontrados en este estudio, y en Perú, en una revisión de Fuentes Rosas, Marlenn, realizada en el Hospital De Apoyo II de Sullana, 2013. 2017, los resultados muestran que la mayoría de recién nacidos con ROP, presentaron un peso al nacer entre 1000 -2000 gramos, con una edad gestacional al nacimiento entre 32 – 34 SG,⁽⁴⁸⁾ rangos superiores a los demostrados en este trabajo, en países asiáticos como la India, una revisión de Anjali Parekh y cols. 2009- 2014, la edad gestacional promedio fue de 30.1 (± 1.9) SG, y un peso al nacer promedio de 1160 gramos, datos similares a los de nuestro estudio. ⁽²⁶⁾

Estas diferencias entre peso al nacer y la edad gestacional podrían atribuirse a las características de cada población estudiada, y los criterios de inclusión que utilizaron los diferentes estudios; esta variabilidad de los datos citados anteriormente, podría explicar porque cada país adopta distintos criterios para el tamizaje de retinopatía, los mismo que se aplican según los factores de riesgo de su población y en el caso del Hospital “Hospital José Carrasco Arteaga” dichos criterios están de acuerdo a la población de mayor prevalencia de retinopatía.

La prevalencia y la gravedad de la ROP tienen una relación inversa con un bajo peso al nacer y una menor edad gestacional, en este estudio el 40% de prematuros presentaron ROP Zona 2, y Estadio 2 y el menor porcentaje presentó las formas más complicadas, el 23% en Zona 1, el 7% en Estadio 5, aunque la Enfermedad Plus estuvo presente en 51.47%, lo que implica un alto riesgo de ceguera en niños y la necesidad de un tratamiento inmediato.

Esta relación inversa de las formas más graves de la ROP con el bajo peso y edad gestacional al nacimiento, se demuestra en el HJCA, ya que los prematuros que presentaron ROP Zona 1 (mal pronóstico) y Enfermedad Plus su peso al nacer fue de 1106 gr, 1094 gr, y una edad gestacional de 29.6 SG, 29.5 SG, respectivamente, a comparación de los recién nacido con ROP Zona 3 (mejor pronóstico) su peso al nacer fue de 1249.1 gramos y la edad gestacional fue de 30.3 SG, y sin enfermedad Plus con 1299 gr. y 31 SG al nacimiento, esta relación inversamente proporcional también está demostrada en otras revisiones como en México donde mayor severidad de la retinopatía del prematuro se presentó en los menores de 29 SDG, con 14 casos de ROP estadio 1 y 7 casos de ROP grave,⁽³⁴⁾ y en el Hospital De Apoyo II de Sullana, Piura, 2013. 2017, las variables peso y edad gestacional demostraron también una relación inversa con las formas graves de ROP. ⁽⁴⁸⁾

Por lo detallado anteriormente, se demuestra que la retinopatía es una patología multifactorial en donde el bajo peso al nacer y la menor edad gestacional son los principales factores de riesgo y que a nivel mundial se les brinda significancia estadística, como el de Lundgren Pía

y cols. Donde con cinco cohortes de recién nacidos prematuros de los siguientes lugares: Suecia, América del Norte, Boston, Lund y Gotemburgo determinaron al bajo peso al nacer como factor de riesgo para ROP dependiente del grado de inmadurez del paciente, con un valor ($p < 0,001$).⁽²⁸⁾

Dentro de otros factores para el desarrollo de ROP, la oxigenoterapia ha sido considerada la causa más importante de esta patología, en este estudio el 100% de pacientes presentaron algún grado de dificultad respiratoria, con la consiguiente exposición al Oxígeno por distintos dispositivos de alto y bajo flujo, las formas graves de retinopatía se presentaron en relación directamente proporcional al número de días de Oxigenoterapia, que a la forma de administración.

El número promedio de días para una ROP Zona 1 fue de 55.5, Zona 2 36.2, Zona 3 33.4, así mismo el Estadio 1 presentó un promedio de 34.4 días, mientras que el Estadio 5 fue 53.6 días, y los prematuros con Enfermedad Plus estuvieron expuestos un promedio de 50 días y 28.6 días los que no la presentaron, observando claramente la relación que mientras mayor es la duración de Oxigenoterapia, la retinopatía se presenta en sus formas más graves.

Estos datos son corroborados por revisiones, como la realizada en India por Kumar K Lathiesh, 2016, donde se demostró que la terapia con oxígeno tiene una relación significativa con ROP, y que las formas de administración como la ventilación mecánica y el uso de CPAP no fueron factores de riesgo significativos para retinopatía.⁽⁴³⁾ En otra revisión Shah y cols. reportaron que la duración de oxígeno más de 7 días fue un factor de riesgo para el desarrollo de ROP,⁽²²⁾ en nuestro estudio todos estuvieron expuestos a oxígeno más allá de 7 días, y en Brasil, en la unidad de cuidados intensivos neonatales de la Universidad de Estadual de Montes Claros, 2014, se evaluó el número de días y formas de administración de oxígeno, y mostró que ninguna de las formas de administración de oxígeno (ventilación mecánica, CPAP o HOOD) mostró asociación con ROP. Sino que la oxigenación, independientemente de la forma de uso, es un factor de riesgo.⁽³¹⁾

Además del tiempo de duración de la oxigenoterapia, es importante las concentraciones a las cuales se administran, la fracción de Oxígeno Inspiratorio, esto se evidencia en un trabajo en Japón de Hiroko Enomoto y cols, entre 2010- 2013, en el Hospital Mother and Baby Center of Kobe University que mostraron que la duración de la suplementación de oxígeno, y una FiO_2 más alta se comportaron como factores de riesgo significativos para ROP grave,⁽³⁰⁾ sin embargo esta fue una limitación de nuestro estudio ya que no se pudo registrar esta información.

Un valor de APGAR bajo, es considerado un factor de riesgo para retinopatía, en países como Cuba, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Camilo Cienfuegos de la provincia Sancti Spiritus, 2004 – 2011, el 98.8 % de los pacientes con ROP presentaron APGAR bajo,⁽²⁴⁾ sin embargo en nuestro estudio ninguno de los pacientes

presentó esta característica, ya que el 97.06 % presentó un APGAR normal en el primer minuto y el 72.06% al quinto minuto.

La restricción del crecimiento intrauterino estuvo presente en el 19.12% de prematuros con retinopatía, no hay estudios que evidencien una relación directa con ROP, se asociaría con el bajo peso al nacer.

La sepsis mostró ser un factor de riesgo importante en nuestro estudio con una tasa de frecuencia de 51.75%, este dato concuerda con datos de otros países como en Brasil, 2014 en el que el 98% de los pacientes con retinopatía presentaron Sepsis, así mismo en México en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2013, el 94.6% fueron prematuros con sepsis,

En otros factores de riesgo la displasia Broncopulmonar en nuestro estudio se presentó con una tasa de frecuencia de 23.68%, y la hemorragia intraventricular con 16.67%, en varios estudios estas comorbilidades demostraron tener una relación significativa para ROP, por ejemplo un estudio en Brasil en el 2014 el 53.1% de los pacientes presentó displasia broncopulmonar, ⁽³¹⁾ por lo que también deben considerarse al momento de seleccionar a pacientes para un examen oftalmológico.

La terapia con surfactante es un factor de riesgo para Retinopatía, por su asociación con prematuros que presentan Síndrome de dificultad respiratoria, en nuestro estudio el 86.76%, uso surfactante, sin embargo en otras revisiones no se presentó como un factor de riesgo significativo. ^{(31) (40)}

Las frecuentes transfusiones sanguíneas también son consideradas con un factor de riesgo, esto puede explicarse por la hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad con el oxígeno que la hemoglobina adulta. Así, una transfusión de hemoglobina adulta podría generar una posible hiperoxia debido al aumento del suministro de oxígeno a los tejidos. ⁽⁴³⁾ Varios estudios como en China, Wu Tian y cols, 2012- 2015, mostraron una relación significativa de transfusión sanguínea con ROP, ⁽²⁷⁾ y en Brasil, 2014 el 55.1% de prematuros presentó transfusiones, ⁽³¹⁾ en nuestro estudio el 71% paciente mostró este factor de riesgo, por lo que es importante controlar que las transfusiones sanguíneas se realicen de manera justificada.

Se identificaron factores de riesgo materno, en el HJCA, la ruptura prematura de membranas mostró una tasa de 46.95%, y la preeclampsia 31.32%, en otros países como Perú en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente las Mercedes - Chiclayo 2014, la Preeclampsia se presentó en el 28.7%,⁽³⁷⁾ entre las múltiples patologías maternas la preeclampsia es la más estudiada en asociación con ROP, en una revisión de Gallardo Barreto, Katty, en el Hospital Belén- Trujillo 2009- 2014, se demostró que existe una relación significativa entre preeclampsia y retinopatía, resultando un factor protector.⁽⁴²⁾ En otro estudio en Perú en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2014 – 2015, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, ⁽³⁶⁾ por lo que no se podría

considerar a esta patología, como un factor directo para ROP, pero si considerarlo como un desencadenante de un parto prematuro que conlleva a aumentar el número de recién nacidos con bajo peso y menor edad gestacional.

Por lo citado anteriormente, consideramos que es importante realizar la evaluación oftalmológica en aquellos pacientes menores o igual a 34 semanas de gestación y un peso al nacimiento menor o igual a 1500 gr, y ante la presencia de factores de riesgo principalmente la presencia de dificultad respiratoria con oxigenoterapia, sepsis, transfusiones sanguíneas.

Para disminuir el riesgo de ROP, es necesario diferentes estrategias, como un estricto control en la administración de oxígeno, con vigilancia en la FiO₂ que se aplica, y con transfusiones sanguíneas cautelosas y oportunas.

5. CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES

La prevalencia de Retinopatía en el Hospital “José Carrasco Arteaga”, fue de 8.2%, similar a la de otros hospitales ecuatorianos, con predominio en prematuros del sexo masculino, la edad gestacional promedio de los recién nacidos con retinopatía fue de 301. SG, y el peso al nacer promedio fue de 1194 gramos, y se demostró una relación inversa entre el peso al nacer y la edad gestacional con las formas graves de retinopatía.

Las formas más frecuentes fueron ROP Zona 2 y el Estadio 2 con el 40%, por lo que las formas graves se presentaron en un menor porcentaje, pero la Enfermedad Plus estuvo presente en 1 de cada 2 niños prematuros, lo que constituye un problema grave de salud, por el alto riesgo de ceguera, y la necesidad de un tratamiento inmediato.

El factor de riesgo más importante fue la presencia de dificultad respiratoria con el uso de oxigenoterapia, las formas graves de retinopatía se presentaron mientras mayor fueron los días de exposición al oxígeno, independiente de las formas de administración; la zona 1, Estadio 5, y la Enfermedad Plus que representan las formas más graves presentaron, 55.5, 53.6, 50 días en promedio de exposición al oxígeno, respectivamente, además está demostrado que las concentraciones de oxígeno junto con los días de oxigenoterapia, son el principal factor de riesgo, por lo que el uso de oxígeno es uno de los factores que se puede tener un mayor control, con vigilancia de la FIO₂, durante la suplementación de oxígeno.

La Sepsis estuvo presente en 1 de cada 2 recién nacidos con retinopatía, por lo que este factor además de su componente infeccioso, que podría llevar a la muerte del neonato, juega un papel importante en el desarrollo de retinopatía; la displasia broncopulmonar se presentó en el 23.68%, en donde el uso prolongado de oxígeno, más de 28 días, afecta tanto a nivel ocular y pulmonar, produciendo daño crónico, aumentando la morbilidad.

La hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante con una tasa de frecuencia de 16.67 y 7.89% respectivamente, deben ser considerados al momento de la selección de paciente para el tamizaje oftalmológico, por el riesgo asociado de retinopatía y la consecuente ceguera que representan.

Otros factores descritos fue el uso de surfactante con el 86.76%, asociado al factor de riesgo principal para retinopatía que es la dificultad respiratoria con el uso de oxigenoterapia. Las transfusiones sanguíneas se realizaron en 3 de cada 4 prematuros, siendo importante no solo por su asociación con retinopatía, sino por las posibles complicaciones pos transfusionales.

Al momento del nacimiento los neonatos de este estudio presentaron un valor de APGAR normal tanto al primero como al quinto minuto. Las rupturas de membranas y la preeclampsia fueron las patologías maternas más frecuentes, que representan un riesgo indirecto de retinopatía ya que al no controlarse las mismas producen un aumento en el número de nacimientos prematuros, con menor edad gestacional, con un bajo peso al nacer, con la presencia de

comorbilidades propias de la prematurez como es el distres respiratorio con el uso de oxigenoterapia, sepsis, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante.

Por todo esto es necesario efectuar acciones que permitan disminuir y limitar los factores de riesgo asociados a retinopatía, y contar en las Instituciones de salud con un equipo multidisciplinario que permitan llevar a cabo programas de detección de retinopatía del prematuro, para un tratamiento oportuno.

Las conclusiones son:

- La retinopatía presentó una prevalencia de 8.2%.
- La retinopatía fue más frecuente en el género masculino.
- La edad gestacional promedio de los recién nacidos con retinopatía fue de 30.1 SG, y el peso al nacer promedio fue de 1194 gramos.
- El bajo peso al nacer y la menor edad gestacional tienen una relación inversa con la gravedad de ROP.
- El factor de riesgo más frecuente es la dificultad respiratoria con el consecuente uso de oxígeno, que independientemente de su forma de administración, son los días de oxigenoterapia los que constituyen el factor de riesgo.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coats, David K MD, (2017) Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening – UpToDate.
2. Subramanian, KN Siva MD,(2015) Retinopathy of Prematurity, Medscape, febrero,
3. Boston Children´s Hospital, Retinopathy of Prematurity (ROP) Symptoms & Causes.
4. Ashton N. Oxygen and the retinal blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1980 Sep. 100(3):359-62.
5. Gordon S.K. Yau, cols, (2014) Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Chinese Infants, Volume 93, Number 28, DOI: 10.1097/MD.0000000000000314.
6. OMS, Nacimientos prematuros, noviembre 2017.
7. Mutlu FM, Sarici SU. (2013) Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options; 6(2):228-236.
8. Tartarella MB, Fortes Filho JB. (2016) Retinopathy of Prematurity. E-Oftalmol. CBO: Rev Dig Oftalmol.;2 (4):1-15. <http://dx.doi.org/10.17545/e-oftalmol.cbo/2016.74>.
9. Ramírez-Ortiz Marco A., (2013) Retinopatía del prematuro: controversias en el uso de antiangiogénicos intraoculares, *Bol Med Hosp Infant Mex*; 70(5):344-350.
10. American Academy of Pediatrics, Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, PEDIATRICS Volume 131, Number 1, January 2013,
11. Guía de Práctica Clínica, Detección, Diagnóstico y tratamiento de Retinopatía del Prematuro, en el Segundo y Tercer Nivel de Atención, México, 2015.
12. Bigdeli et al, (2014) Risk Factors of Threshold ROP, *Iranian Journal of Ophthalmology*;26(1):48-52
13. Birgit Lorenz, Screening for Retinopathy of Prematurity, pag. 63-79
14. Parveen S, Chetan R, Nishant B. (2015) Retinopathy of Prematurity: An Update, *Sci J Med & Vis Res Foun*; XXXIII: 93–96.
15. Valeriano Dra. Berta Beauge et al, (2015) Secuelas de retinopatía en recién nacidos prematuros, *Rev Inf Cient*; 92(4):832-841
16. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, De Angelis MM (2017) Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS ONE* 12 (2): e0171467. doi:10.1371/journal.pone.0171467
17. Ministerio de salud. Guía clínica Retinopatía del Prematuro. Santiago: MINSAL, 2010.
18. Romero, Andrea, "INCIDENCIA DE RETINOPATIA EN PREMATUROS MENORES DE 1500g. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES. HOSPITAL REGIONAL DEL IESS DR. TEODORO MALDONADO CARBO. 2007 – 2009", Universidad de Guayaquil, 2010.
19. Coats, David K MD, (2018) Retinopathy of prematurity: Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis - UpToDate, Febrero,

20. M. Elizabeth Hartnett, M.D., and John S. Penn, Ph.D. (2012) Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity, *n engl j med* 367; 26 nejm.org
21. Ann Hellström*, Lois E H Smith*, Olaf Dammann, Retinopathy of Prematurity, *Lancet* 2013; 382: 1445–57
22. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. (2016) Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 5(1): 35-46
23. Miroslava Paolah Meraz-Gutiérrez, (2016) Evidence to modify guidelines for routine retinopathy of prematurity screening to avoid childhood blindness in middle-income countries, *Rev Mex Oftalmol.*;90(4):167---173
24. Rodríguez Rodríguez, M., Díaz Guzmán, E., Landín Sorí, M., Mier de Armas, M., Rodríguez Masó, S., & Venereo Rodríguez, A. (2017). La retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus: epidemiología y clínica. *Revista Cubana De Oftalmología*, 30(3). Recuperado de <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/536>
25. Thomas, K. | Shah, P.S.^b | Canning, R.^c | Harrison, A.^d | Lee, S.K.^b | Dow, K.E.^{a,*} (2015) Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units, vol. 8, no. 3, pp. 207-214, recuperado de <https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm814128>
26. Ahuja, A. A., V. Reddy, Y. C., Adenuga, O. O., Kewlani, D., Ravindran, M., & Ramakrishnan, R. (2018). Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: A prospective cohort study. *Oman Journal of Ophthalmology*, 11(1), 33–37. http://doi.org/10.4103/ojo.OJO_97_2016
27. Tian Wu, Li Zhang, Yu Tong, Yi Qu, Bin Xia, Dezhi Mu; (2018) Retinopatía de la prematuridad en lactantes de muy bajo peso al nacer en China: incidencia y factores de riesgo perinatal. *Invertir. Oftalmol. Vis. Sci.*; 59 (2): 757-763. doi: 10.1167 / iovs.17-23158.
28. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. (2014) El bajo peso al nacer es un factor de riesgo para la retinopatía grave de la prematuridad según la edad gestacional. *PLoS ONE* 9 (10): e109460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109460>
29. Mitsiakos, G., & Papageorgiou, A. (2016). Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*, 20(2), 121–126.
30. Enomoto H. · Miki A. · Matsumiya W. · Honda S. (2015) Evaluación del estado de la suplementación con oxígeno como factor de riesgo asociado con el desarrollo de retinopatía grave de la prematuridad; 234: 135-13 <https://doi.org/10.1159/000433565>
31. Gonçalves, Eduardo, Násser, Luciano Sólía, Martelli, Daniella Reis, Alkmim, Isadora Ramos, Mourão, Thalita Veloso, Caldeira, Antônio Prates, & Martelli-Júnior, Hercílio. (2014). Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian

reference service. *Sao Paulo Medical Journal*, 132(2), 85-91. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2014.1322544>

32. Chiriboga Iñiguez, Karen Milady (2017). Prevalencia de la retinopatía y los factores de riesgo en prematuros. Hospital San Francisco de Quito, octubre 2014-2016. Informe final de investigación presentado como requisito para optar por el Título de Especialista en Pediatría. Instituto Superior de Postgrado, Postgrado en Pediatría. Quito: UCE. 67 p.
33. Martin P. et al. (2017) Características de pacientes con retinopatía del prematuro tratados con láser en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 2012 al 2014, Volume 91, Issue 6, Pages 311-315, <https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2017.02.001>
34. Martínez J. Carballo E. Ramírez C. (2015) Incidencia de Retinopatía del Prematuro en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*; 32(2); 82-86, <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis152e.pdf>
35. Rodríguez Rodríguez, Miriam, Fardales Macías, Vicente, Concepción Pacheco, José Alejandro, Landín Sorí, Matilde, & Díaz Guzmán, Esther Caridad. (2017). Retinopatía de la prematuridad, su pronóstico a partir de los factores de riesgo del neonato. *Gaceta Médica Espirituana*, 19(2), 81-94. Recuperado en 10 de octubre de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212017000200009&lng=es&tlng=es.
36. Zabaleta S. (2016) Preeclampsia como factor asociado a retinopatía de la prematuridad en neonatos atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray 2014 – 2015, <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2166>
37. Guerrero M. et al.(2016), Factores de riesgo que inciden en la retinopatía del prematuro en el servicio de neonatología en un hospital del ministerio de salud, Vol. 3 Núm. 1 (2016): Revista Científica Salud & Vida Sipanense
38. Cauich-Aragón E. Sánchez-Buenfil R. Farías-Cid, (2017), Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014, Volume 31, Issue 1, Pages 21-27.
39. Jaramillo Soto, María Cristina (2017). Retinopatía del recién nacido muy prematuro tratado con oxigenoterapia en el Hospital Carlos Andrade Marín, enero a septiembre 2016. Informe final de investigación presentado como requisito para optar por el Título de Especialista en Pediatría. Instituto Superior de Postgrado, Postgrado en Pediatría. Quito: UCE. 62 p.
40. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF, (2018), Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance, *Survey of Ophthalmology*, doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
41. Medina-Valentón E, Salgado-López DG, López-Morales CM. (2016) Retinopatía del prematuro en un hospital de segundo nivel en México. *Rev Mex Pediatr*; 83(3):80-84.

42. Peralta V, (2016), Asociación entre preeclampsia y retinopatía de la prematuridad en recién nacidos pretérmino atendidos en el Hospital Belén-Trujillo 2009-2014, <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1310>
43. Kumar, K., Seeralar, A. T., & Kamalarathnam1C. (2017). Retinopathy of prematurity in a tertiary care center: A study of prevalence, risk factors, and outcomes. *Indian Journal of Child Health*, 4(3), 390-393. Retrieved from <https://atharvapub.net/IJCH/article/view/39>
44. Montalvan I, (2017), Prevalencia y factores de riesgo de la Retinopatía de la Prematuridad en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura enero 2014-abril 2016, <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1305>
45. Zabaleta F. (2016), Trasfusión de paquete globular asociada a Retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gramos al nacer. Hospital Belen de Trujillo, <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2111>
46. Le C, Basani LB, Zurakowski D, Ayyala RS, Agraharam SG.(2016) Retinopathy of prematurity: Incidence, prevalence, risk factors, and outcomes at a tertiary care center in Telangana. *J Clin Ophthalmol Res* ;4:119-22
47. Acosta B.(2018). Tiempo de administración de oxígeno como factor predictivo para producir retinopatía en neonatos prematuros, <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1588>
48. Fuentes Rosas, Marlenn.(2018). Retinopatía de la prematuridad en el Hospital De Apoyo II de Sullana, 2013-2017, <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1181>
49. Carlos Abdala Caballero, (2014). Caracterización de la Retinopatía de la Prematuridad entre el Período de 2008 y 2014 en Barranquilla – Colombia, Vol. 48, Núm. 3, <https://scopublicaciones.socoftal.com/index.php/SCO/issue/view/9>